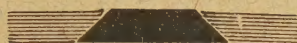


FACULTÉ MIXTE  
DE  
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE  
DE MARSEILLE

---

No 9

# Contribution à l'Étude du Kala-Azar Méditerranéen



## THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

Le Mars 1942

PAR

**Jean Roger BONNEL**

Né le 24 Juillet 1913 à Bourges (Cher)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

Examineurs  
de la Thèse

MM. P. GIRAUD

JOYEUX  
POINSO  
SAUTET

Président

Assesseurs

**Marcel LECONTE**

Imprimeur-Editeur  
98, Cours Lieutaud, 98  
MARSEILLE

1942



**Contribution à l'Étude  
du Kala-Azar Méditerranéen**





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ MIXTE  
DE  
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE  
DE MARSEILLE

---

No

# Contribution à l'Étude du Kala-Azar Méditerranéen



## T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Marseille

Le Mars 1942

PAR

**Jean Roger BONNEL**

Né le 24 Juillet 1913 à Bourges (Cher)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

|                           |   |                  |   |                   |
|---------------------------|---|------------------|---|-------------------|
| Examineurs<br>de la Thèse | { | MM. P. GIRAUD    | { | <i>Président</i>  |
|                           |   | JOYEUX           |   | <i>Assesseurs</i> |
|                           |   | POINSO<br>SAUTET |   |                   |

**Marcel LECONTE**

Imprimeur-Editeur  
98, Cours Lieutaud, 98  
MARSEILLE

1942



**PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE**  
DE  
**MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE**

---

*Doyen* : L. CORNIL.

*Assesseur* : F. MERCIER

*Doyen honoraire* : L. IMBERT

*Professeurs honoraires* : MM. MOITESSIER, CASSOUTE,  
OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET

*Chargés de Cours honoraires* : TIAN,

*Secrétaire* : J. COMTE

*Bibliothécaire* : Mme PEROL.

**Professeurs**

|                                                           |             |
|-----------------------------------------------------------|-------------|
| <i>Anatomie</i> .....                                     | CORSY       |
| <i>Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale.</i> | CORNIL      |
| <i>Bactériologie</i> .....                                | ROUSLACROIX |
| <i>Chimie analytique et hydrologie</i> .....              | RIMATTEI    |
| <i>Chimie médicale</i> .....                              | ROCHE       |
| <i>Clinique chirurgicale</i> .....                        | FIOLLE      |
| <i>Clinique chirurgicale</i> .....                        | BOURDE      |
| <i>Clinique exotique</i> .....                            | HECKENROTH. |
| <i>Clinique des maladies nerveuses</i> .....              | ROGER       |
| <i>Clinique médicale</i> .....                            | AUDIBERT    |
| <i>Clinique médicale</i> .....                            | MATTEI      |
| <i>Clinique Médicale</i> .....                            | MONGES      |
| <i>Clinique médicale infantile</i> .....                  | GIRAUD      |
| <i>Clinique obstétricale</i> .....                        | VAYSSIÈRE   |
| <i>Clinique ophtalmologique</i> .....                     | JAYLE       |
| <i>Clinique Oto-Rhino-Laryngologique</i> .....            | BREMOND     |
| <i>Clinique urologique</i> .....                          | CHAUVIN     |
| <i>Histoire naturelle</i> .....                           | GABRIEL     |
| <i>Histologie</i> .....                                   | ROMIEU      |
| <i>Hygiène générale et coloniale</i> .....                | VIOLE       |
| <i>Médecine légale</i> .....                              | MOSINGER    |
| <i>Parasitologie</i> .....                                | JOYEUX      |
| <i>Pathologie Chirurgicale</i> .....                      | MOIROUD     |
| <i>Pharmacodynamie et Matière médicale</i> .....          | F. MERCIER  |
| <i>Pharmacie</i> .....                                    | VIGNOLI     |
| <i>Physiologie</i> .....                                  | MALMEJAC    |
| <i>Physique</i> .....                                     | CHEVALLIER  |
| <i>Thérapeutique</i> .....                                | POINSO.     |
| <i>Stomatologie (Professeur sans chaire)</i> .....        | N...        |

Chargé de cours

Clinique dermatologique ..... VIGNE

**Agrégée en exercice**

MM. SAUTET  
DUBOULOZ  
BERTHIER  
BALANSARD  
BRAHIC  
FIGARELLA  
ARNOUX  
CHOSSON

MM.  
DELPHAUT  
R. IMBERT  
PAILLAS  
AUDIER  
DOR  
RECORDIER  
SALMON

### Agrégés libres

MM. QUINTARET

PIERI

### Chargés des fonctions d'agrégé

Chimie médicale ..... DERRIEN

### Chargés de Cours complémentaire

|                                                    |          |
|----------------------------------------------------|----------|
| <i>Anatomie descriptive et topographique</i> ..... | SALMON   |
| <i>Chimie minérale</i> .....                       | ARNOUX   |
| <i>Clinique des maladies contagieuses</i> .....    | PERIOT   |
| <i>Médecine opératoire</i> .....                   | DOR      |
| <i>Microbiologie</i> .. . . .                      | BOYER    |
| <i>Neuro-Chirurgie</i> .. . . .                    | ARNAUD   |
| <i>Obstétrique</i> .. . . .                        | CHOSSON  |
| <i>Pharmacie chimique</i> .. . . .                 | DELPHAUT |
| <i>Psychiatrie</i> .. . . .                        | ALLIEZ   |
| <i>Toxicologie</i> .. . . .                        | GUILLLOT |



A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Paul GIRAUD

*Professeur de Clinique Médicale Infantile à la Faculté*

*Médecin des Hôpitaux*

dont les conseils nous ont été des plus précieux dans l'exécution de ce travail et qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre respectueux dévouement et de notre vive gratitude.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur JOYEUX

Monsieur le Professeur POINSO

Monsieur le Professeur Agrégé SAUTET  
Respectueusement.

A MES MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE  
DE MONTPELLIER ET DE MARSEILLE

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE NICE

A Monsieur le Docteur DE LA COUX DES ROSEAUX

A Monsieur le Docteur Gaston ROBIN

*Médecin de l'Hôpital d'Hyères*

qui nous a prodigué les plus sages  
et les plus utiles conseils pendant  
tout le temps passé dans son service  
et nous a guidé dans le choix et  
l'élaboration de notre thèse.

*A MON PRESIDENT DE THESE*

Monsieur le Professeur Paul GIRAUD

*Professeur de Clinique Médicale Infantile à la Faculté*

*Médecin des Hôpitaux*

dont les conseils nous ont été des plus précieux dans l'exécution de ce travail et qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider notre thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre respectueux dévouement et de notre vive gratitude.

*A MON JURY DE THESE*

Monsieur le Professeur JOYEUX

Monsieur le Professeur POINSO

Monsieur le Professeur Agrégé SAUTET  
Respectueusement.



## Introduction

Ayant eu l'occasion, pendant notre internat à l'Hôpital d'Hyères, d'observer un cas autochtone de Kala-Azar infantile (le premier, à notre connaissance, de la région hyéroise) nous nous sommes intéressés à cette affection qui, partie de l'Extrême-Orient où elle sévit dans certaines régions à l'état épidémique, s'est, depuis le début de ce siècle, répandue — en gardant son nom à consonnance exotique — sur le littoral méditerranéen.

Dès le début de notre modeste travail, nous donnerons le compte-rendu de notre observation dont la symptomatologie paraît assez se rapprocher du cas type chez l'enfant.

Nous donnerons ensuite la relation d'une observation originale décrivant par contre, un syndrome méningé au cours de la Leishmaniose viscérale infantile.

A la lumière de ces observations, nous essaierons de dégager les traits essentiels de la maladie qui nous intéresse, en insistant sur l'épidémiologie (et particulièrement sur le dépistage des réservoirs de virus).

---

## Observation I

Micheline P..., 6 ans.

Poids : 15 kg., taille : 98 cm. ; née à Hyères, n'a jamais quitté le lieu de sa naissance ; les rares déplacements effectués n'ont pas dépassé un rayon de 20 km. environ ; a été jusqu'à l'âge de deux ans, en contact avec trois chiens, morts depuis, mais que l'enquête épidémiologique n'a pas permis d'incriminer comme susceptibles d'être les agents infectants ; ces quatre dernières années, n'aurait pas habituellement fréquenté de chiens ; à noter quelques contacts avec un chat il y a un an.

Antécédents héréditaires : père inconnu ; mère, en bonne santé, a eu six enfants (dont deux jumeaux morts à 15 jours).

Antécédents personnels : gastro-entérite estivale à cinq mois, rougeole à 3 ans, typhoïde (?) en août 39.

Entre le 13 mai à l'Hôpital d'Hyères dans le service de chirurgie avec le diagnostic de péritonite bacillaire aiguë.

L'interrogatoire des parents permet d'obtenir les renseignements suivants : le début de la maladie actuelle remonterait à la fin de l'année 39 ; insidieusement, sans avoir jamais présenté de phénomènes généraux bien inquiétants, l'enfant devint grognon, triste, ces modifications du caractère s'accompagnant progressivement d'amaigrissement et de pâleur ; comme l'appétit était à peu près conservé, les digestions régulières, les parents ne s'inquiétèrent pas. De cette période du début, ils gardèrent surtout le souvenir de poussées fébriles irrégulières.

Pendant les mois suivants, la pâleur des téguments et l'amaigrissement allèrent en s'accroissant, alors que, ce par quoi les parents ont surtout été frappés, l'abdomen augmentait progressivement de volume.

Cette symptomatologie du début n'a pas varié jusqu'à l'entrée à l'hôpital ; elle s'est aggravée mais non modifiée.

L'examen général, pratiqué le 13 mai, permet de relever les symptômes suivants ;



L'enfant photographiée avant le traitement spécifique avec le foie et la rate projetés en teinte foncée sur les téguments.



Téguments présentant une blancheur tout à fait spéciale : teint laiteux, porcelainique, faisant présumer une anémie grave, mais dont la tonalité un peu particulière laissait soupçonner d'emblée un diagnostic plus sérieux qu'un diagnostic banal d'anémie où le teint jaunâtre, légèrement cireux, se rencontre plus communément.

On est ensuite frappé par l'état chétif, malingre, presque cachectique de l'enfant, l'aspect émacié du thorax et la maigreur des membres contrastant fortement avec un abdomen surdistendu, volumineux et présentant une certaine circulation complémentaire.

Pas de pigmentation notable ; les conjonctives, éversées, montrent une décoloration nette ; la langue est humide, non saburrale.

La palpation de l'abdomen va donner, comme son volume même le laissait prévoir, des renseignements du plus grand intérêt :

On découvre en effet, dans un ventre sensible, tendu, sous pression, débordant légèrement l'ombilic à droite, une masse énorme de consistance dure, occupant la moitié gauche de l'abdomen et descendant jusque dans le petit bassin ; cette masse, indolore, à bords réguliers, de surface lisse, est identifiée comme étant une rate de dimension vraiment exceptionnelle.

En comparaison avec cette hypersplénomégalie, le foie ne paraît que modérément augmenté de volume ; il dépasse cependant largement le rebord des fausses côtes.

Les mensurations pratiquées sur ces deux organes vont, du reste, nous fixer sur leurs dimensions respectives :

La rate, dans son grand axe, atteint 23 cms et descend à 10 cms au-dessous de l'ombilic ;

la hauteur du foie sur la ligne mamelonnaire est de 8 cms.

L'examen général est par ailleurs négatif.

L'auscultation des poumons, celle du cœur ne révèlent rien d'anormal ;

Les réflexes pupillaires, rotuliens, achilléens sont normaux ;

La recherche des ganglions permet de noter une micro-polyadénopathie surtout inguinale ;

La tension est abaissée : 8/4.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires ;

Les examens de sang, pratiqués au dispensaire, donnaient les indications intéressantes suivantes :

Numération globulaire : globules rouges : 3.005.046 ; globules blancs : 3.546.

La formule sanguine montre une mononucléose (56 %) avec lymphocytose ; donc : forte anémie et leucopénie avec hypopolynucléose.

Les réactions de floculation indiquent :

Vernes résorcine : 190.

Vernes péréthynol : indice photométrique : 0.

Kahn : douteux.

Hecht : négatif.

Le séro-diagnostic, T.A.B.M. pratiqué surtout à titre documentaire, (la maladie actuelle a-t-elle succédé véritablement à une typhoïde ?) montre une séro-agglutination positive au 1/100 pour le para B, taux sans doute en rapport avec l'atteinte typhique antérieure.

Le diagnostic est alors hésitant entre : Syndrome de Banti, sarcome, syphilis, typho-bacillose et Kala-azar.

Pendant que l'enfant était ainsi en observation, une autre donnée de grande valeur sémiologique allait attirer notre attention, peut-être de façon décisive pour le diagnostic : la température ; celle-ci ne s'apparentait à aucun type déterminé et frappait essentiellement par son caractère désordonné, anarchique, tout en conservant sous un masque d'irrégularité son paroxysme vespéral.

Les poussées thermiques ne s'accompagnaient pas de frissons et de sueurs. C'est devant cette triade symptomatique : rate énorme, teint spécial, fièvre caractéristique, que le 19 mai on pratique quelques réactions sérologiques du Kala-Azar :

I) La formol-leuco-gel-réaction est positive au bout de trois minutes environ ; on note une gélification avec opacification plus tardive.

II) La réaction au Néostibosane en solution à 3 % et la réaction au Néostibosane-formol de Nattan-Larrier sont aussi positives.

III) Le Globulin Ring Test de Brahmachari montre bien l'anneau opaque au niveau de la séparation du sérum et de l'eau distillée. Une contre-épreuve est faite avec le sérum du sang provenant de la saignée d'un malade atteint d'hypertension : les réactions se révèlent toutes négatives.

La graphie pulmonaire ne donne pas d'indications précises si ce n'est un diaphragme refoulé vers le haut et le retentissement correspondant sur les organes intra-thoraciques.

Le diagnostic tant clinique que cytologique et sérologique étant ainsi très en faveur d'une Leishmaniose viscérale, un traitement spécifique au Néostibosane est immédiatement institué. (La ponction de la rate envisagée un moment pour la mise en évidence du parasite spécifique ne fut pas finalement pratiquée devant les risques de dilacération du tissu splénique et les conséquences graves qui peuvent résulter de la piqûre d'un organe friable par excellence et prêt à la rupture ; de même, ne disposant pas du matériel nécessaire et d'un laboratoire suffisamment spécialisé, nous renonçâmes à la ponction sternale et tibiale).

Le 19 mai, l'enfant reçoit une première dose de 0 gr. 05 de Néostibosane intraveineux en solution isotonique à 25 %.

Le lendemain : 0 gr. 10, dose qui est renouvelée tous les deux jours jusqu'au 28 mai, date à laquelle nous sommes obligés d'interrompre le traitement faute de médicament.

La dose de cette première série était donc de 0,55 ctgr.

Une amélioration de l'état général est constatée dès les premières injections. Après quelques jours d'exacerbation de la température, on remarque que les clochers thermiques deviennent moins accentués et moins nombreux et, à partir du 30 mai, les oscillations ne dépassent plus 38°.

Au cours de la semaine où la petite malade subit un temps d'arrêt forcé dans son traitement, elle est transférée dans le service de médecine.



tation progressive de son poids, à la disparition de son teint blafard, à la régression du volume du foie et de la rate.

Au 10 juillet, pour la rate : diminution de 6 cm. dans son grand axe ; pour le foie : de 2 cm. sur un axe vertical passant par la ligne mamelonnaire.

La rate qui débordait l'ombilic à droite, s'en trouve maintenant éloignée d'environ deux travers de doigt.

Les téguments et les muqueuses se recolorent peu à peu. L'enfant retrouve son entrain, sa gaieté.

La tension artérielle de 9/4 au 2 juin est montée à 12/7.

L'enfant qui, à part un vomissement unique le 30 juin, n'a jamais présenté de diarrhée ou de stibio-intolérance, commence à se lever à la fin août.

Une nouvelle numération globulaire pratiquée le 5 septembre, confirme l'acheminement vers la guérison :

G. B. : 5.800 par mm<sup>3</sup>

G. R. : 4.185.000 par mm<sup>3</sup>

Taux d'hémoglobine : 100

Valeur globulaire : 1,20

La formule leucocytaire est peu modifiée :

Polynucléaires : 40 %

Eosinophiles : 3 %

Mononucléaires : 57 % † grands monos : 3 %

moyens mono : 6 %

lymphocytes : 48 %

Les mensurations effectuées à nouveau nous confirment les rétractions progressives de la rate et du foie :

Au 5 septembre : rate : grand axe : 15 cm.

foie : hauteur : 5 cm. sur la ligne mamelonnaire.

La ponction tibiale ne permet pas, dans les frottis de moelle osseuse ainsi prélevée et examinée au laboratoire de l'Hôpital de la Conception de Marseille, de déceler de Leishmanies.

La formol réaction effectuée en même temps à la Conception, est maintenant négative.

La réaction de Takata Ara donne :

Lecture immédiate : + + 0 0 0 0 0 0

après 1/2 heure : 0 + + + + 0 0 0

après 12 heures : 0 0 0 0 0 + + +



## Observation II

Syndrome méningé au cours de la Leishmaniose viscérale infantile (par MM. Valleteau de Mouillac, Duliscouet, des Roseaux).

Françoise, 4 ans, la fille de l'un de nous, est née à Toulon, qu'elle quitte au bout de quelques mois. Elle habite deux ans Saïgon pour revenir en France à l'âge de 3 ans sans avoir jamais présenté aucune maladie.

En janvier 1937, habitant Cherbourg depuis 8 mois, elle présente deux foyers de bronchite congestive à droite dont l'évolution s'effectue normalement en 23 jours. A cette époque, ventre souple, aucune masse splénique n'est relevée ; c'est un fait certain, intéressant pour le développement de la grosse rate. Une cuti-réaction à la tuberculine est négative, une graphie pulmonaire montre une accentuation des travées bronchiques à droite et un hile un peu chargé. A titre de convalescence (Février 37), elle est envoyée en Auvergne ; là elle tousse un peu, reprends du poids et de l'appétit, mais ses nuits sont agitées, elle a parfois des poussées de fièvre et sueurs nocturnes. A son retour (Avril 1937), on est frappé de sa pâleur intermittente et surtout du volume de son abdomen. L'appétit est capricieux, les nuits sont toujours agitées, le caractère est irrégulier : au milieu de ses jeux, l'enfant s'arrête, devient morne en même temps que sa pâleur s'accroît ; tous signes qui prendront de l'importance dans la suite, mais auxquels on n'attache guère d'importance pour le moment. La température, bien qu'irrégulièrement prise, demeure normale. Cependant, craignant une bacillose péritonéale, on refait une cuti qui est négative et une graphie pulmonaire qui montre encore un épaississement léger des travées périhilaires à droite.

A l'occasion de cet examen (7 mai 1937), on palpe le ventre et l'on trouve une masse abdominale gauche, descendant du thorax à l'épine iliaque antéro-supérieure, atteignant l'ombilic, dépassant même la ligne médiane dans la région épigastrique. Cette masse que l'on mobilise, non douloureuse, présentant un bord antérieur incisif, avec une encoche très

nette, n'est autre qu'une énorme rate entraînant la proéminence de l'abdomen avec déplissement de l'ombilic.

Un examen de sang pratiqué aussitôt donne :

G. R. : 2.760.000

G. B. : 2.700

H. B. : 75 %.

Formule leucocytaire : Poly. 28 %

Lympho. 54 %

Monos. 4 %

Eosino. 1 %

F. de Trans. 3 %

Les G. R. montrent une anisocytose importante avec apparition de rares globules du type géant. Polychromatophilie modérée. Très rares hématies nucléées.

L'examen des autres organes est négatif à part une très légère hépatomégalie non douloureuse. Pas de troubles digestifs. On note quelques ganglions axillaires et inguinaux indolores, du volume de ceux normalement observés chez l'enfant. L'hémoculture sur divers milieux, le séro-diagnostic au T.A.B.M., le Wasserman sont également négatifs. La formo-leucogélification n'est pas nette (apparition d'une opalescence sans gel).

La fièvre apparaît, prise deux fois par jour ; la température se maintient entre 37 et 38,4 ; il est peu probable qu'elle ait pu passer inaperçue les jours précédents.

Le diagnostic reste hésitant, on n'ose s'arrêter à celui du Kaa-Azar étant données la situation géographique d'une part (le retour de Saïgon date de 17 mois) et on ne cite en Cochinchine qu'un cas de Leishmaniose d'importation Méditerranéenne) et l'absence de cohabitation avec un chien d'autre part. On adresse l'enfant au Dr J. Huber, médecin des Hôpitaux de Paris, pour confirmer le diagnostic. Celui-ci exécute une ponction de la rate. Les frottis de pulpe splénique (liquide hématique très abondant), révèle la présence d'assez nombreux leishmanies (Dr. Bonnet). On commence immédiatement (21 mai) le traitement au Néostibosane Bayer intraveineux en même temps qu'un traitement adjuvant (Hépatrol, Féroxal). On décide de prendre la température cinq fois par jour pour ne pas laisser échapper les poussées thermiques éphémères.

Notons qu'une demi-heure après la ponction de la rate, effectuée dans les meilleures conditions possibles d'immobilisation, apparaissent tous les symptômes d'une hémorragie péritonéale ; syndrome suraigu, très alarmant, faisant craindre une issue fatale, s'atténuant cependant en une vingtaine d'heures.

Après 0,40 de Néostibosane, abaissement de la température pendant onze jours après la fin de la première série d'injections (0,70 en 18 jours).

Brusquement, le 18 juin, poussée thermique de 24 heures que rien n'explique, avec clocher à 40,4. Le surlendemain (20 juin) la température remonte très irrégulière, plus élevée qu'elle n'a jamais été. Le 21, on reprend le Néostibosane à 0,05, quelques heures après l'injection faite en fin de matinée, apparaissent des vomissements en fusée qui se répètent quatre fois dans la soirée, après ingestion de boissons ou d'aliments, avec céphalée en casque, torpeur accentuée. La nuit suivante est calme, mais le lendemain, les vomissements sont spontanés, plus fréquents, l'enfant a de la peine à s'asseoir et la céphalée devient atroce. Craignant la stibio-intolérance, on arrête la deuxième série d'injections projetée et l'on garde l'enfant sous surveillance avec la glace sur la tête. Néanmoins, devant la persistance des symptômes : le Kernig, la raie méningitique nette (à aucun moment cependant on ne note d'irrégularité pupillaire, ni le signe d'Argyll-Robertson), on décide le 23, de faire une P. L. : liquide hypertendu, trouble, contenant des éléments de pus en abondance (incomptables) dans la proportion de 50 % de poly. et 50 % de manos non altérés. Absence de germes à l'examen direct.

Pas de B. K.

Sucre : 0,56 0/00.

Chlorures : 7,90 0/00.

Albumine : 0,25 0/00.

Urée : 0,29 0/00.

Ensemencement sur milieu ascite. Inoculation au cobaye.

On injecte toutefois par voie rachidienne 10 cm. de sérum antiméningo-polyvalent.

48 heures après, les signes méningés ne se sont pas amendés, les ensemencements demeurent cependant stériles. On pratique une seconde ponction lombaire suivie d'une seconde injection de 10 cc, de sérum antiméningo. Liquide

plus clair, de tension normale, laissant déposer un culot très abondant, montrant des éléments de pus nettement moins abondants, avec prédominance de poly (66 %). Pas de germes, pas de B. K., pas de Leishmanies. Ensemencements refaits qui seront encore stériles.

Au rythme de deux par semaine, on reprend les injections de Néostibosane à petites doses. Les signes méningés s'amendent lentement mais la fièvre demeure élevée, la souplesse n'est pas revenue entièrement et la céphalée demeure la même avec des exacerbations arrachant des cris à l'enfant.

Le 4 juillet, la raideur fait brusquement sa réapparition, les vomissements reprennent. Au moment où l'on pratique une troisième P. L. apparaît une éruption sérique caractéristique. Le liquide retiré est clair, de tension normale, pas de germes, on n'injecte pas de sérum antiméningo. Les cultures demeurent encore stériles.

Nous sommes perplexes quant à la conduite à tenir maintenant que toute crainte de méningite et de stibio-intolérance est écartée. D'Celnitz, consulté par écrit, conseille de reprendre le Néostibosane à faibles doses (0,01 par kg.) répétée tous les deux ou trois jours.

Les injections intraveineuses sont reprises du 11 au 26 juillet avec dose totale de 0,90. Pendant cette série, la céphalée disparaît, l'état général redevient meilleur, après 23 jours d'anorexie complète, l'enfant recommence à manger. Enfin, la fièvre tombe et la température redevient normale. La période dramatique est terminée et la malade s'oriente vers la guérison. Notons à cet effet, les évolutions simultanées de la formule sanguine et du volume de la rate. L'amélioration générale s'accroît, la courbe du poids remonte rapidement, l'appétit est excellent, la petite malade a retrouvé une gaieté et une vitalité disparue depuis huit mois; enfin, la température prise six fois par jour, demeure normale, nuits calmes sans sueurs. Ayant pu nous procurer un peu d'Uréastibamine, on fait, du 10 au 23 août, une série de 0,36 ctg. intraveineux. A cette date la rate n'est plus percutable, la formule sanguine est sensiblement normale, l'apyrexie est absolue, l'état général est excellent. La malade est apparemment guérie. Janvier 38 : l'état général se maintient excellent, teint coloré, très bon appétit, nuits calmes, gaieté et grande vitalité; rate non percutable; examen du sang normal.

## CONSIDERATIONS.

Nous n'insisterons pas sur les signes aujourd'hui bien connus de la Leishmaniose infantile, en particulier sur les clochers thermiques pluri-quotidiens avec période intercalaire d'apyrexie, nécessitant les prises répétées de température, l'état apathique intermittent.

Notons cependant :

1°) La défaillance de la formo-leuco-gel-réaction telle qu'elle nous est apparue ;

2°) Les suites immédiates très graves de la ponction de la rate.

Si nous interrogeons les différents expérimentateurs qui l'ont pratiquée, nous apprenons d'eux-mêmes qu'elle n'est pas sans danger et qu'ils ont bien souvent enregistré des décès ; c'est d'ailleurs la raison pour laquelle on l'abandonne aujourd'hui en faveur de la ponction du sternum ou du tibia.

Nous voudrions au contraire, nous arrêter plus longtemps sur le syndrome méningé, du type méningite aseptique puriforme. Cette complication, intercurrente, répétons-le, ne semble pas avoir été enregistrée sans présenter de rapport direct avec la maladie. Nous ne pouvons l'attribuer à une méningite tuberculeuse ou cérébro-spinale, étant donnée l'évolution. A priori, rien n'empêche de la faire rentrer dans le cadre du Kala-Azar. La Leishmania est de la famille des Trypanosomidés et les signes méningés avec effondrement plus ou moins marqué de l'activité psychique s'observent constamment pour la maladie du sommeil. Notons de plus, que Nicolle a décrit dans la Leishmaniose, des poussées d'arthrite simulant le rhumatisme articulaire aigu. Chez notre malade, nous avons observé plusieurs fois (20, 21 mai, 27 juin, 3, 7 juillet), des douleurs rhumatismales de l'épaule gauche, des genoux et cou de pied, très aiguës, surtout au palper et à la mobilisation qui auraient simulé le R.A.A. si ce n'avait été l'absence de gonflement et de tuméfaction. Pourquoi la toxine qui touche les séreuses articulaires laisserait-elle indemnes les méninges ?

L'hypothèse que nous pourrions admettre serait la suivante :

Etant donnés la grande efficacité du Néostibosane et son extrême sensibilité dans le cas présent (rétraction très brutale de la rate et guérison très rapide de l'affection avec une dose relativement faible de médicament), il est possible qu'il se soit produit chez notre malade une brusque et importante résorption de toxines ayant entraîné un syndrome méningé puriforme aseptique.

Pour être plus complet, il eut été intéressant de retrouver l'origine de notre cas. Nous avons suspecté un chien qui a joué avec l'enfant plusieurs mois auparavant. Ce chien, d'ailleurs âgé, avait fait un séjour de trois ans en Tunisie (1928 et 1931) et avait présenté une paralysie du train postérieur d'origine indéterminée ; de plus, il présentait des plaques d'eczéma suintant avec chute de poils très importante. Nous avons fait abattre cette bête ; de nombreux frottis et des coupes anatomo-pathologiques ont été examinées avec soin. Nous n'avons pu trouver aucune Leishmanie et aucune lésion des organes hématopoiétiques en particulier, nous permettant de voir en ce chien l'animal infectant ».

Par la suite, coïncidence curieuse, rapportons qu'à ce chien avec qui l'enfant avait été en contact dix mois avant le diagnostic porté, il fut trouvé une ressemblance étrange avec une photographie de chien-loup, atteint de Leishmaniose, apportée par M. le Professeur Joyeux pour une conférence sur le Kala-azar à l'hôpital Sainte-Anne en 1938 : air triste, plaques d'eczéma, poil sec, tombant, terne.

M. le Professeur Joyeux a estimé que ce chien qui avait vécu en Tunisie sept ans auparavant, semblait devoir être tenu pour responsable et pouvait, quoique malade chroniquement, n'être contagieux que par périodes. Notons en outre, que les frères et sœur de la petite malade, qui avaient été également en contact avec le chien, n'ont pas été infectés.

Comme il a été dit plus haut, de nombreuses coupes de moelle osseuse, de rate, de foie, et de peau du chien infectant ont été pratiquées sans qu'il soit trouvé de Leishmanies.

D'après le professeur Joyeux, une telle stérilité peut se rencontrer chez un animal chroniquement atteint depuis si longtemps.

(Les examens anatomo-pathologiques ont été effectués à l'Hôpital Ste-Anne ainsi qu'à Bordeaux par M. le Professeur Sabrazès, et à Paris par le Dr Bonnet).

## **Le Kala-Azar Méditerranéen**

### **AGENT PATHOGENE.**

L'agent pathogène du Kala-azar, découvert par Leishman et Donovan en 1903, est un protozoaire, se présentant dans les frottis sous forme de corpuscules de 2 à 4  $\mu$ , colorable par la méthode de Romanowsky, et qui possède une affinité particulière pour les mononucléaires et le système réticulo-endothélial. Ce parasite est très voisin de celui des Leishmanioses cutanées dont les types sont représentés par le bouton d'Orient et les Leishmanioses américaines. Cette étroite parenté a été démontrée par de nombreux auteurs. Citons les expériences de Laveran et ses collaborateurs qui notèrent des accidents locaux au point d'inoculation sous-cutanée du contage de Leishmaniose viscérale et celles qui inversement montrèrent que l'inoculation de *Leishmania Tropica*, parasite du bouton d'Orient, pouvait donner une infection généralisée.

La réaction de Noguchi, basée sur l'agglutination des *Leishmania* dans des milieux de culture additionnés de l'immun-sérum correspondant à chacune d'elles, permet de bien différencier ces trois variétés de Leishmanioses.

### **DIFFUSION GEOGRAPHIQUE. APPARITION DU KALA-AZAR EN FRANCE.**

Dans la région méditerranéenne, la maladie est apparue au début de ce siècle et frappe de préférence les jeunes enfants. Peut-être, d'après M. le Professeur Giraud, faut-il voir seulement dans ce fait, une différence de climat et aussi une hygiène générale qui met les adultes à l'abri de la contami-

nation plus fréquemment que dans l'Inde où les conditions d'existence sont très différentes.

Le premier cas de Kala-azar est découvert en Tunisie en 1904 par Cathoire et Laveran. Cette affection est dépistée ensuite en Italie, principalement dans les provinces du Sud et en Sicile, en Yougoslavie, en Grèce, en Espagne, au Maroc, en Algérie, en Egypte, en Syrie.

En France l'apparition du Kala-azar est plus tardive et ce n'est qu'en 1918 que Labbé, Targhetta et Ameuille signalent dans la région niçoise, les deux premiers cas, survenus chez deux enfants réfugiés de Serbie : « ces deux enfants, relate Marcel Labbé, une fillette de 9 ans et un petit garçon de 6 ans, offraient le tableau typique du Kala-azar infantile : fièvre à grandes oscillations, grosse rate et gros foie, anémie et amaigrissement ; mon collègue Ameuille vint faire des ponctions de rate et de foie et mis en évidence, dans le sang de ces viscères, de nombreuses leishmanies libres ou incluses dans des macrophages ; le sang prélevé à la pulpe du doigt du petit garçon ne contenait que de très rares parasites. Le diagnostic fut confirmé par M. Laveran à qui je montrai mes préparations au cours d'un voyage à Paris. Nous étions donc bien en présence de deux cas de Kala-azar, survenus chez des enfants qui vivaient depuis quinze mois à Nice et qui, selon les calculs de Laveran, devaient avoir acquis le Kala-azar sur notre côte ».

Le cas suivant, indiscutablement autochtone, est dépisté en 1922 par D'Oëlnitz, Balestre et Daumas chez un enfant habitant Monaco depuis sa naissance. La même année, Renault, Monier-Vinard et Gendron publièrent le premier cas de Kala-azar d'origine marseillaise et l'année suivante d'Astros et Giraud constatent l'apparition du Kala-azar à Marseille et peuvent en observer quatre cas.

A partir de 1925, l'endémie progresse rapidement, tout particulièrement à Marseille où 14 cas sont observés en 1930 et 24 cas, chiffre maximum en 1932.

M. le Professeur Giraud qui a bien étudié l'évolution de l'endémie à Marseille, donne la répartition suivante des 165 cas de Leishmaniose viscérale qu'il a pu traiter et suivre depuis 1923 ;

|            |       |
|------------|-------|
| 1923 ..... | 8 cas |
| 1923 ..... | 9 "   |
| 1925 ..... | 10 "  |
| 1926 ..... | 8 "   |
| 1927 ..... | 6 "   |
| 1928 ..... | 6 "   |
| 1929 ..... | 8 "   |
| 1930 ..... | 14 "  |
| 1931 ..... | 16 "  |
| 1932 ..... | 24 "  |
| 1933 ..... | 16 "  |
| 1934 ..... | 7 "   |
| 1935 ..... | 10 "  |
| 1936 ..... | 11 "  |
| 1937 ..... | 5 "   |
| 1938 ..... | 8 "   |

On voit que l'affection a subi une marche ascendante jusqu'en 1932 pour regresser ensuite et se maintenir à peu près constante depuis 1934 avec une moyenne de 6 à 10 cas.

Nous avons fait, ajoute M. le Professeur Giraud, plusieurs constatations intéressantes concernant le lieu d'habitation de nos malades ; nous avons relevé : 17 cas dans l'agglomération urbaine.

29 sujets habitaient des maisons avec jardins ou pinèdes dans la zone sururbaine (Corniche, le Canet, les Chutes-Lavie et Saint-Loup).

86 cas demeuraient en banlieue et en particulier : la vallée de l'Huveaune ; l'Estaque et Saint-Henri ; Saint-Antoine, Mazargues, Le Redon et la Pointe-Rouge.

15 cas provenaient de la région marseillaise, notamment : Cassis (3 cas), Cavalaire, Toulon, Bandol, La Ciotat, Martigues, Gignac, Charleval, Roquevaire.

10 cas étaient franchement d'origine extérieure : Ardèche (1 cas), Corse (5 cas), Tunisie (2 cas), Espagne (1 cas), Italie (1 cas).

8 autres cas étaient d'origine inconnue.

L'endémie humaine de Leishmaniose viscérale paraît donc actuellement stabilisée. Il semble, conclut M. le profes-

seur Giraud, que la maladie affectionne particulièrement les zones de banlieue où se trouvent des jardins et des pinèdes. Sa répartition géographique ne présente pas de foyer individualisé, mais s'étend à toute la région marseillaise avec une prédilection pour les régions suburbaines, là où se trouvent précisément le plus de chiens et le plus de tiques ».

Si Marseille reste le principal foyer, ce qui ne saurait étonner cette ville étant plus que toute autre exposée par son grand port, à de fréquentes importations de virus exotique, la région niçoise parallèlement a vu s'accroître le nombre de cas de Leishmaniose viscérale (25 cas ont été observés par d'OElsnitz à l'Hôpital Lénval, de 1927 à 1931).

Il est intéressant de noter en passant, la rapidité avec laquelle cette maladie infectieuse s'est répandue sur le littoral méditerranéen où elle a pris droit de cité en quelques années. Probablement est-ce dû, pour une part, au fait que le praticien étant mieux averti de la possibilité de l'existence en France de cette affection, cette dernière est maintenant plus souvent dépistée qu'autrefois.

Si la maladie conserve toujours une électivité très marquée pour le rivage méditerranéen, l'aire endémique du Kala-azar tend néanmoins à s'accroître de plus en plus sur le sol français. Lereboullet et Marquezy publièrent les quatre premiers cas parisiens de Leishmaniose interne chez l'enfant, Péhu un cas apparu dans les Vosges et quelques cas autochtones furent signalés dès 1933 dans des régions éloignées comme le Jura. Puis René Bénard, Poumailloux et Brincourt d'une part, Jacques Decourt et Ariès d'autre part, dépistèrent à Paris, plusieurs cas autochtones chez des adultes. Le cas de notre observation II, observé à Cherbourg, (le premier à notre connaissance dans cette région) où l'enfant habitait depuis plus de 8 mois, est aussi très probablement autochtone, car il est difficile d'admettre une incubation d'une aussi longue durée.

Il est donc indéniable que le Kala-azar méditerranéen progresse sur le territoire français et cette constatation autorise à attendre son apparition sur les points les plus éloignés de la métropole.

## EPIDEMIOLOGIE.

La question du mode de transmission du Kala-azar est très complexe et, malgré un grand nombre de recherches scientifiques, loin d'être encore résolue. Cependant si le rôle du chien dans la propagation du Kala-azar humain a pu être démontré de façon à peu près certaine, (il est banal d'enregistrer l'évolution parallèle des endémies humaines et canines), la question de savoir comment le parasite se transmet du chien à l'homme, n'a pu encore être établie de façon absolue. Le chien étant le réservoir de virus, quel est l'insecte, l'hôte intermédiaire, susceptible d'être incriminé comme agent de transmission indirecte ? « Divers insectes, constate M. le Professeur Giraud, (extrait de la *Presse Médicale* du 7 sept. 1932), ont été successivement incriminés puis reconnus inaptes à assurer ce transport. C'est ainsi que les punaises, les moustiques, les mouches, ont été étudiés sans succès. De récentes recherches de Nicolle ont permis aussi d'éliminer la puce qui avait longtemps été considéré comme l'agent vecteur de la Leishmaniose canine. Les Phlébotomes ont été surtout étudiés à ce point de vue par les auteurs anglais qui observent le Kala-azar hindou. Ils ont réussi à infecter ces insectes et ont observé le développement du parasite dans leur organisme. Mais ils n'ont pas réussi à leur faire infecter l'animal. La preuve de leur rôle n'est donc pas faite de façon absolue. Le rôle des tiques a été mis en évidence par les travaux d'une précision remarquable de Blanc et Caminopétros. Ces auteurs ont utilisé pour leurs recherches, un animal réactif d'une très grande sensibilité : le spermophile de Macédoine. Ils ont réussi à infecter des tiques par piqûre du spermophile ou du chien parasité. Ces tiques infectées ont été broyées et réinjectées à des spermophiles qui ont été presque toujours contaminés. Des tiques infectées à l'état de larves ont conservé leur virulence après leur transformation en nymphe et même après la deuxième mue qui les a amenées à l'état d'insecte parfait. Sans doute, on n'a pu obtenir l'infestation du chien par piqûre directe de la tique. Cependant, on peut dire à l'heure actuelle, que la tique constitue très vraisemblablement le vecteur de la Leishmaniose de chien à chien. Nos propres observations dans le milieu marseillais, poursuit M. le Pr. Giraud, sont très en faveur de cette hypothèse. En effet,

la leishmaniose canine sévit dans les régions très sèches, des pinèdes en particulier, où les phlébotomes sont très rares et ne paraissent que pendant une période très limitée de l'année. Par contre, les tiques y pullulent de façon extraordinaire et il faut en débarrasser les animaux tous les jours si l'on veut qu'ils ne soient pas absolument couverts de ces insectes en très peu de temps. De jeunes chiens que nous avons ainsi laissés à la merci des tiques dans un but expérimental, sont morts en quinze jours à trois semaines d'anémie aiguë, due à la piqure de milliers de ces parasites ». Il résulte de ces faits que si la transmission de la tique au vertébré par piqure n'a pas été obtenue jusqu'à présent, la culpabilité de la tique comme agent transmetteur de la leishmaniose viscérale mérite d'être envisagée très sérieusement.

L'enquête épidémiologique permettant de constater que le sujet contractant le Kala-azar a le plus souvent vécu en promiscuité avec un chien leishmanié ou au moins suspect, la lutte prophylactique consistera à dépister et traiter cette affection parasitaire chez le chien en même temps que chez l'homme. Il nous a paru intéressant à ce sujet de donner dans notre thèse l'étude de M. P. Lépine et Mlle Bilfinger (extrait du *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* ; séance du 12 fév. 36) sur le diagnostic de la Leishmaniose viscérale chez le chien et la détermination du taux d'infection canine dans une région déterminée :

### TECHNIQUE.

Les prélèvements avaient lieu à la fourrière d'Athènes, au moment des séances d'abattage des chiens non réclamés. Immédiatement après la mort de l'animal (sacrifié par injection intra-pleurale d'éther) on prélevait dans une boîte de Pétri stérile un morceau de foie, un morceau de rate et un morceau de plastron sternocostal, détaché à la cisaille, comprenant les insertions sternales de 3 ou 4 côtes. Le matériel rapporté aussitôt à l'Institut Pasteur servait à la recherche des leishmanies sur frottis ; 228 examens ont ainsi été pratiqués, à raison de deux séances par semaine, du 3 mai 1933 au 13 juillet 1933.

Dans une deuxième série de recherches, il a été ajouté aux prélèvements pratiqués l'ensemencement du sang ou de la pulpe splénique sur milieu N.N.N. ainsi que la récolte aseptique de sang en vue de la recherche des réactions sérologiques ; 270 chiens ont été ainsi examinés entre le 5 février et le 12 novembre 1934, ce qui porte à 498 le nombre total des examens.

Nous résumerons ci-dessous les résultats obtenus au cours de ces deux séries de recherches.

## RECHERCHE DES LEISHMANIES A L'EXAMEN DIRECT

Cette recherche a été pratiquée dans tous les 498 cas de nos deux séries, simultanément sur les frottis de moelle (épiphyse sternocostale), de rate et de foie. Cette recherche a été positive 55 fois, soit dans 11 % des cas. La présence des leishmanies a été constatée 12 fois seulement dans les trois organes à la fois, 34 fois dans deux d'entr'eux et 9 fois dans un seul, rate ou moelle. Par ordre de fréquence, la moelle osseuse s'est montrée 50 fois positive, la rate 42 fois, le foie 21 fois. C'est dire que des organes examinés c'est la moelle osseuse costale qui a le plus de chances de se montrer positive, puis la rate, beaucoup plus rarement le foie ; lorsqu'un seul des organes s'est montré positif, cela a été six fois la moelle osseuse, trois fois la rate, jamais le foie.

Sur cette fréquence relative de la constatation des leishmanies dans les différents organes, nos observations rejoignent donc et confirment celles de Giraud et Cabassu (1), dont nous avons en partie suivi la technique.

## RECHERCHE DES LEISHMANIES PAR LA CULTURE DU SANG ET DES ORGANES.

Cette recherche a été pratiquée 222 fois avec 17 résultats positifs, soit 7,65 %. Cette recherche se montre donc inférieure à la recherche par l'examen direct. Mais nous devons noter que deux fois la culture fut positive alors que l'examen des frottis n'avait montré la présence d'aucune leishmanie (dans l'un des deux cas les réactions sérologiques étaient en outre négatives).

La culture combinée à l'examen direct nous permet donc de porter à 57 soit 11,4 % du total (498 examens) et 12,2 % des 222 cas où les deux examens étaient pratiqués, le nombre des chiens porteurs de leishmanies effectivement constatées à l'examen microscopique.

## RECHERCHES SEROLOGIQUES.

Les réactions sérologiques que nous avons recherchées ont été :

1) La réaction d'opacification au formol, c'est-à-dire l'opacification complète du sérum gélifié survenant en moins de six heures après addition d'une goutte de formol à un cm<sup>3</sup> de sérum, a une valeur diagnostique évidente. Recherchée sur 200 examens, elle s'est montrée 19 fois positive franche : soit 17 fois en accord avec les constatations microscopiques, et deux fois sans constatation concomitante de leishmanie dans les tissus ou en culture ; elle s'est en outre montrée 11 fois positive douteuse (opacification en plus de 6 heures), soit trois fois en accord avec les constatations microscopiques et 9 fois sans raison apparente. Quant à la simple gélification du sérum (réaction de Gaté et Papacostas), elle s'est montrée sans valeur diagnostique.

---

(1) GIRAUD et CABASSU, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1933, T. 50, p. 539.

II) La réaction de floculation de Takata-Ara à la suite d'un article de Huguenot et Sohler signalant la présence d'une réaction fortement positive avec le sérum de deux malades atteints de Kala-azar, nous avons suivi la technique de ces auteurs d'après Jezler. La réaction de Takata-Ara a été trouvée positive à un degré variable dans 63 cas sur 270 examens. C'est-à-dire que tous les cas vérifiés de leishmaniose de cette série ont réagi, plus un certain nombre chez lesquels il n'y avait pas lieu de soupçonner une infection même latente. Néanmoins, si l'on ne considère que les réactions fortement positives (floculation très forte ou incomplète dans trois tubes au moins sur 8), la réaction de Takata-Ara s'est montrée dans l'ensemble fidèle et spécifique et mérite d'être retenue pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale chez le chien.

III) La réaction au formol-stibosane (Nattan-Larrier et Grimard-Richard) nous a paru assez spécifique. Sur 214 examens, elle ne s'est montrée que 3 fois positive en l'absence de leishmaniose vérifiée ; mais par contre, dans 5 cas de leishmaniose confirmée microscopiquement, elle est restée négative : sa sensibilité paraît moins grande que celle des deux précédentes méthodes.

IV) La réaction de déviation du complément, imaginée par Nattan-Larrier et Mme Grimard-Richard, s'est montrée à la fois spécifique et sensible. Nous l'avons essayée 102 fois avec 13 réponses positives, correspondant 9 fois à l'examen microscopique ; elle a fait défaut complètement dans un cas de leishmaniose vérifiée (frottis et culture). Malheureusement, nous avons dans la pratique, rencontré un sérieux obstacle du fait de l'existence fréquente, dans le sérum de chien, d'un pouvoir anticomplémentaire élevé, obligeant à l'addition de doses considérables d'alexine de cobaye au sérum de chien, ce qui rend parfois impossible la lecture de la réaction et oblige dans tous les cas à un titrage préalable du sérum à examiner.

On voit que chacune des méthodes que nous avons essayées a sa valeur mais est sujette à critiques. La valeur de ces méthodes combinées par rapport à l'examen microscopique est attestée par ce fait que si la présence de deux réactions sérologiques positives sur les quatre a le plus souvent (8 fois sur 10), coïncidé avec la constatation de leishmanies dans les frottis ou les cultures, par une triple réaction positive (soit trois quelconques des réactions positives sur les quatre) a sans exception correspondu à un examen direct positif.

On peut se demander enfin si parmi les sérums ayant donné une réponse positive avec une ou deux des méthodes sérologiques essayées, sans constatation de leishmanies dans les frottis, il ne s'est pas agi de chiens en état d'infection latente, plus ou moins ancienne, mais trop discrète pour être décelée par un seul examen des frottis d'organes. Quelle serait dans ce cas, la proportion des chiens suspects de leishmaniose non vérifiée ? Si on ajoute aux sérums positifs, correspondant à la présence de leishmanies vérifiées, les sérums ayant donné deux réactions positives sur les quatre étudiées, nous voyons que l'ensemble des sérums ainsi considérés (chiens certainement infectés plus chiens suspects) représente 15,8 % du nombre total des sérums examinés, comprenant ainsi 3,6 % de chiens suspects ou atteints de leishmaniose latente.

## CONCLUSIONS.

I) La recherche de la leishmaniose viscérale chez les chiens de fourrière d'Athènes montre que dans 11 à 12 % des cas des leishmanies peuvent être mises en évidence par la méthode des frottis ou la culture (sang ou pulpe splénique) sur milieu N.N.N. C'est la moelle rouge des côtes au voisinage de leur extrémité sternale qui se montre le plus souvent infectée.

II) La recherche des quatre réactions sérologiques (formol-opacification, formol-néostibosane, Takata-Ara et déviation du complément) a montré que la concordance de trois d'entre elles au cas de réponse positive correspondait toujours à une infection vérifiée microscopiquement.

Si l'on admet que la concordance de deux d'entre elles répond à une infection probable, il y aurait 3,6 % de chiens atteints d'infection latente non décelable microscopiquement, chiffre qui semble malgré tout assez élevé et ne peut être accepté sans réserves.

III) Bien qu'aucune des réactions sérologiques prises isolément ne paraisse rigoureusement spécifique et que leur sensibilité semble suivant les cas, excessive ou insuffisante, la combinaison de plusieurs méthodes et la concordance de leurs résultats permet d'arriver à déterminer, avec une précision suffisante dans la pratique, le taux d'infection de leishmaniose canine dans une région déterminée ».

Nous avons tenu à donner dans son entier l'exposé de ces recherches car, outre l'intérêt épidémiologique et prophylactique qui s'en dégage, il nous apprend qu'un chien, comme c'est le cas pour notre observation II, peut très bien, même sans la constatation de leishmanies sur les frottis, être l'agent infectant, la proportion de chiens suspects d'infection latente ayant été reconnue par ces auteurs égale à 3,6 %.

## ETUDE CLINIQUE.

Le syndrome clinique caractéristique du Kala-azar a été ces dernières années, trop bien décrit pour que nous tentions d'en donner à notre tour une étude qui ne pourrait être qu'imparfaite, aussi nous bornerons-nous, en nous inspirant de nos observations, à en rappeler ici les traits principaux.

La maladie frappe avec prédilection les jeunes enfants, principalement entre un et trois ans, l'affection étant d'autant plus grave que l'enfant est plus jeune. Le début, généralement insidieux, paraît souvent succéder à une maladie aiguë, comme si cette dernière précipitait l'apparition du Kala-azar dont l'évolution se poursuivait à bas bruit (observa-

tion I : apparition au cours de convalescence de paratyphoïde ; observation II : apparition au cours de convalescence de bronchite congestive). L'état général s'altère alors progressivement. Des accès de fièvre surgissent qui frappent par leur irrégularité. C'est ainsi qu'aux périodes où l'enfant paraît avoir tous les privilèges d'une bonne santé et montre le plus de goût pour le jeu succèdent des périodes de lassitude, de tristesse et d'abattement.

Deux symptômes importants : l'anémie et l'hépto-splénomégalie ne tardent pas à se manifester après l'apparition des paroxysmes fébriles. Les téguments de l'enfant présentent une blancheur tout à fait spéciale, un teint blanc de lait ou de porcelaine qui donne au facies une pâleur caractéristique. Le chiffre des globules rouges tombe en général assez bas à deux ou trois millions, avec une valeur globulaire souvent supérieure à l'unité. La formule sanguine montre toujours une leucopénie avec mononucléose.

L'hépto-splénomégalie augmente quelquefois de façon considérable le volume de l'abdomen, comme on peut en juger par la photographie donnée au début de notre travail, faisant apparaître la maigreur de l'enfant, surtout au niveau du thorax et des membres, encore plus frappante. (On peut se demander si dans cette augmentation énorme du volume de l'abdomen n'entre pas pour une part, comme nous avons déjà pu le constater (obs. I), un certain météorisme analogue à celui qu'on rencontre au début des cirrhoses ascitogènes).

Alors que l'hépatomégalie est le plus souvent peu importante et prime exceptionnellement la splénomégalie, l'augmentation de volume de la rate apparaît constante et considérable.

La température, prise toutes les trois heures, permet de déceler, élément précieux pour le diagnostic, une ou plusieurs poussées thermiques dans les 24 heures, survenant à horaire très irrégulier et donnant à la courbe une allure anarchique. Vue dans son ensemble, celle-ci présente le plus souvent un aspect nettement ondulant qui peut suffire à orienter le diagnostic.

Avec ce qui est connu des modalités évolutives et des caractères cliniques du Kala-azar, tout praticien doit à l'heure actuelle, être à même de soupçonner l'existence de cette affection parasitaire.

Diverses recherches de laboratoire peuvent, du reste, venir en aide pour le diagnostic, principalement les épreuves sérologiques :

1) La formol-gel-réaction est d'une grande simplicité. Il suffit de disposer de deux tubes à hémolyse, de formol du commerce et du sérum à éprouver, prélevé à jeun pour éviter la lactescence post-prandiale. On ajoute alors dans un tube une goutte de formol à un cmc de sérum en agitant le mélange, l'autre servant de témoin. Si la réaction est positive, le sérum se prend en masse : c'est la gélification.

Mais la simple gélification (réaction de Gaté et Papacostas) n'a pas de valeur pour le diagnostic des Leishmanioses si elle ne s'accompagne d'un autre phénomène physico-chimique l'opacification de la gelée. La rapidité de la réaction a une certaine valeur et on considère généralement comme nettement positive l'opacification qui se produit dans la première demi-heure, comme retardée mais positive encore celle qui se produit dans les six premières heures.

Pour ce qui est de sa valeur diagnostique, nous citerons l'intéressant travail de M. le Professeur Giraud sur cette question : « La formol-gel-opacification nous a paru d'une très grande spécificité. Sur plus de 300 sérums humains examinés, elle a toujours été négative quand il ne s'agissait pas de Leishmaniose. Nous l'avons en particulier trouvée négative dans diverses affections parasitaires : paludisme (2 cas), trypanosomiase (1 cas), kyste hydatique (2 cas). Dans les affections aiguës (surtout fièvre typhoïde, 16 cas) ou chroniques (tuberculose, 9 cas, syphilis). Dans la syphilis en particulier, nous avons parfois observé la simple gélification, mais jamais d'opacification. Enfin l'existence d'une splénomégalie (paludisme, mélitococcie, leucémie myéloïde, syphilis, etc.) n'a pas entraîné la positivité de la réaction en dehors du Kala-azar.

Notons cependant que d'autres auteurs ont trouvé la réaction positive dans certaines affections parasitaires exotiques tout à fait exceptionnelles dans nos climats.

Par contre, elle n'est pas toujours positive dans les cas de Leishmaniose avérée. Sans doute, elle est le plus souvent d'une grande netteté à la période d'état de la maladie et parfois d'une rapidité remarquable. Mais elle a été parfois négative.

tive au début, alors que la ponction de rate avait montré la présence de Leishmanies en très grand nombre dans les frottis de pulpe splénique.

Ainsi sur 30 cas de Kala-azar, nous avons eu 7 cas avec formol-réaction négative. Il s'agissait de malades dont les accidents ne remontaient pas au delà de deux mois et qui étaient porteurs d'une splénomégalie modérée, donc de cas au début de leur évolution.

Dans un cas d'ailleurs, nous avons vu la réaction devenir positive après un début de traitement. Il y avait là une sorte de réactivation thérapeutique que l'on pourrait essayer de provoquer à l'occasion. D'ailleurs, cette négativité de la réaction au début du Kala-azar n'est pas constante et dans d'autres cas nous l'avons trouvée positive dès les premières phases de la maladie.

Enfin, la formol-réaction devient négative lorsque la maladie évolue vers la guérison sous l'influence de la thérapeutique stibiée ».

2) La réaction de Chopra et Gupta semble être plus constante et aussi plus précoce. Elle consiste à verser quelques gouttes de solution d'uréastibamine à 4 % dans l'eau distillée dans les tubes à hémolyse contenant des dilutions progressives du sérum à examiner. On voit se produire au niveau de la séparation des liquides un disque caséux, blanchâtre. Seule une réaction franchement positive au millième possède une spécificité et peut faire poser avec une quasi-certitude, le diagnostic de Kala-azar.

3) Le Gobulin-ring-test de Brahmachari, basé sur le fait que le sérum du Kala-azar se trouble au contact de l'eau distillée versée doucement à la surface du sérum, montre en cas de positivité un anneau opaque au niveau de la séparation des deux liquides.

Les résultats que donnent ces trois réactions, confrontés aux signes cliniques et hématologiques, suffiront souvent à poser le diagnostic de Kala-azar.

## TRAITEMENT.

Le traitement du Kala-azar a fait de grands progrès depuis l'utilisation des sels organiques de l'antimoine pentavalent. Les principaux sels employés sont ;

I) Le Stibényl (acétyl-p-amino-phényl-stibinate de soude) contenant 33 % d'antimoine et employé en solution de 1 % dans du sérum artificiel.

II) Le Néostibosane (para-amino-phényl-stibinate de diéthylamine) contenant 33,3 % d'antimoine et dont la solution à 25 % est particulièrement recommandable car elle correspond à peu près à la pression osmotique du sang (solution isotonique).

III) L'Uréastibamine, contenant 36,9 % d'antimoine, combinaison de l'acide para-amino-phényl-stibinique avec l'urée, employé en solution aqueuse de 5 à 10 % et de toxicité relativement faible.

Un nouveau produit s'est fait jour, la « Diamidine » (diamidino-diphénioxipentane) désignée sous le numéro M.B. 800 (Poulenc) qui nous a donné de bons résultats. C'est un produit non stibié, de tolérance parfaite.

La voie intraveineuse est préférable à la voie intramusculaire et donne de meilleurs résultats. La Diamidine, elle, doit être utilisée par la voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Pour le Stibényl, la dose à injecter au début sera de 3 à 5 centigrammes pour atteindre 15 centigrammes chez les jeunes enfants, 20 à 30 centigrammes aux environs de 10 ans, à raison de trois injections par semaine.

Pour le Néostibosane on commencera par trois injections de cinq centigrammes par semaine pour des enfants de moins de 4 ans, de dix centigrammes pour des enfants plus âgés.

Pour l'Uréastibamine, on préconise chez l'enfant la dose de un à dix centigrammes et chez l'adulte de cinq à vingt centigr. par injection.

L'émétique de soude (Stibyal), sel inorganique, moins actif, a vu son emploi se restreindre depuis la découverte des sels aromatiques.

La dose totale à injecter est très variable, mais il faut savoir que la continuité de la cure est la base de son succès, une quantité déterminée de sel d'antimoine étant nécessaire pour éteindre la maladie.

On rencontre parfois des phénomènes de stibio-intolérance consistant principalement en vomissements répétés, en une toux quinteuse, opiniâtre, en une atteinte rénale ou hé-

patique, ou plus rarement en accidents cardiaques, pulmonaires ou hémorragiques.

La stibio-résistance, rare avec les sels organiques, peut survenir si l'on utilise des doses trop faibles ou trop espacées.

Dans les cas graves et les convalescences un peu traînantes, il est recommandé de faire une cure de rayons ultra-violets, l'actinothérapie ayant une action certaine sur l'état général et favorisant le retour des forces et de l'appétit.

La guérison est démontrée par l'apyrexie définitive et la régression complète du volume de la rate.

---

## Conclusion

Dans notre conclusion sur le Kala-azar Méditerranéen, nous voudrions surtout insister sur les trois points suivants :

D'abord sur la fréquence et la localisation du Kala-azar en France dont l'aire endémique tend de plus en plus à déborder le littoral méditerranéen ; après avoir connu son existence sur tout le littoral de la Provence, entre le Rhône et la frontière italienne, la forme autochtone du Kala-azar, tout en conservant une électivité très marquée pour le rivage méditerranéen, s'accroît maintenant en étendue sur le territoire français ; témoin l'existence de nouveaux foyers (Montpelliérain et Ardéchois) découverts tout récemment.

Ensuite sur l'importance du facteur canin dans la transmission et le développement de la maladie ; le chien étant le réservoir de virus, la lutte prophylactique consistera à rechercher, dépister et traiter cette affection parasitaire chez cet animal. Le diagnostic de cette Leishmaniose canine, surtout lorsque les lésions cutanées font défaut, sera facilité par la recherche des réactions sérologiques. Le chien pourra aussi se trouver en état d'infection latente, n'être contagieux que par périodes, et dans certains cas frustes, paraître absolument normal, la découverte des Leishmanies se faisant à l'autopsie.

Enfin, dernier point de notre conclusion, la très grande efficacité du traitement. Il y a vingt-sept ans à peine, les enfants atteints de Kala-azar mourraient faute d'une thérapeutique spécifique. La découverte et l'emploi des sels d'antimoine, surtout organiques, a radicalement changé le pronostic de cette affection.

A défaut d'Uréastibamine, le Néostibosane paraît, à l'heure actuelle, donner les meilleurs résultats dans le traitement de la Leishmaniose viscérale. Enfin, dernier-né de la thérapeutique moderne, un produit non stibié, « la diaminodine », utilisé par voie intramusculaire, et de toxicité très faible, s'est révélé d'une grande efficacité.

Dans la lutte entre la Maladie et l'Homme, nous plaçons-nous à conclure, le rôle prépondérant est dévolu au médecin, au chercheur, qui auront au moins la satisfaction, alors que le monde est toujours déchiré par la guerre, de rendre par leur intervention, service à la cause humaine.

---

*Lu et approuvé*  
*Le Président de Thèse :*  
P. GIRAUD

*Vu et approuvé*  
*Le Doyen :*  
L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer  
Aix, le 9 février 1942  
Le Recteur  
MARTINO

## Bibliographie

Nous ne mentionnerons que les travaux parus depuis 1935 sur le Kala-Azar Méditerranéen :

- BERNARD R. — Le sérum sang. dans la Leishmaniose interne. (*Thèse de Marseille*, 1935).
- BENHAMOU. — Les conditions de la transmission du K.-A. chez l'enfant (*Paris-Méd.*, 2 nov. 1935).
- BENHAMOU. — Le diagnostic du K.-A. par les frottis dermiques (*Presse Méd.*, 9 oct. 1935).
- BENHAMOU. — Le traitement du K.-A. (*Presse Méd.*, 18 mai 1938).
- BENHAMOU et FOURIS. — A propos d'un nouveau cas de K.-A. vérifié par les frottis dermiques. (*Société de Patho. Exot.* 9 oct. 1935)
- CHAGAS. — Etudes expérimentales sur la transmission des Leishmanioses viscérales par les phlébotomes. (*Hôpital*, Nov. 1938, Vol. XIV (Rio de Janeiro).
- DAUMAS. — Le sang, le L.C.R., les liq. des séreuses (1938, p. 180).
- FERRABOC et HENRY. — Diagn. et trait. du K.-A. (*Revue Méd.* Oct. 1935, p. 603).
- GAUBERT. — Valeur prat. des divers procédés de recherche des Leish. viscér. pour le diagn. du K.-A. Méditerranéen. (*Thèse de Marseille*, 1937).
- GIRAUD et BERGIER. — Epidémiologie de la Leishm. humaine à Marseille. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 31 mars 1939, n° 12).
- GIRAUD et CABASSU. — Le diagn. de la Leishm. canine par la ponction ganglionnaire. (*Bull. de la Soc. de Pathol. exot.* 18 nov. 1936).
- GIRAUD, MONTUS, SARDOU et GAUBERT. — Le diagn. du K.-A. par la ponction ganglionnaire. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 nov. 1936, n° 31).
- GIRAUD et GAUBERT. — Valeur de la ponction de la moelle osseuse pour le diagn. du K.-A. Médit. (d'après les résultats de 22 ponctions du tibia). (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 5 mars 1937).
- GIRAUD et GAUBERT. — La ponction splénique pour le diagn. du K.-A. Médit., sa valeur pratique. (*Paris-Méd.*, 13 fév. 1937).
- GIRAUD et GAUBERT. — Valeur prat. des divers procédés de recherche des Leishm. pour le diagn. du K.-A. Médit. (*Presse Méd.*, 1er janv. 1938, n° 1).
- GIRAUD, CIAUDO et BERNARD. — Le sérum sang. dans la Leishm. int. (*Presse Méd.* 30 mai 1936, n° 44).
- GIRAUD et POINSO. — Diagn. et trait. du K.-A. Médit. de l'enfant et de l'adulte. (*Marseille-Méd.* Juillet 1938, p. 75).

- GIRAUD et HAIM. — Le trait. du K.-A. par les nouveaux composés stibiés. (*Presse Méd.* 25 déc. 1935, n° 103).
- HAIM. — Le trait. du K.-A. autocht. par les nouveaux composés d'antimoine. (*Marseille-Méd.* 1935, n° 23, 15 août et n° 24, 25 août).
- JOYEUX et SICÉ. — Précis de Médecine coloniale. (Paris, Masson, 1937).
- JOYEUX et SAUTET. — Observations sur la Leishm. canine Médit. (Extrait du *Bull. de la Soc. de Patho. Exot.* tome 31, 1938, n° 6).
- LEMIERRE, LAPORTE et ISRAËL. — Sur un cas de K.-A. Médit. (*Bull. et Mém. Soc. de Méd. Hôp. de Paris*, T. LIV, 11 juill. 1938).
- LÉPINE et BILFINGER. — Recherche de la Leishm. viscer. chez les chiens de fourrière d'Athènes. (*Bull. de la Soc. de Patho. Exot.* Séance du 12 fév. 1936).
- LESTOQUARD et DONATIEN. — Etude des Leishm. du derme cutané. (*Soc. de Patho. Exot.* 1er avril 1936).
- LEVENT. — Le renouveau de l'antimoine. (*Gaz. des Hôp.* 1935, n° 59)
- MARTIN, CHORINE et ROUSSÉ. — Cas d'un adulte atteint d'un K.-A. stibio-résistant. (*Soc. de Patho. Exot.* 8 mai 1935).
- NATTAN, LARRIER et Mme DUFOUR. — Localisations des Leishm. dans les épithéliums des canaux biliaires normaux et cancéreux. (*Soc. de Biologie*, 4 janv. 1936).
- NOBÉCOURT, DUCAS et PRÉTET. — Un cas de K.-A. contracté à Toulon et s'étant manifesté à Paris. après une période latente de 14 mois. (*Arch. de Méd. des enfants*, tome 38, n° 5, Mai 35, p. 284).
- D'ELNITZ, RONCHÈSE et FAURE-BRAC. — Le K.-A. autocht., acquisitions récentes sur le diagnostic biologique. (*Presse Méd.*, 15 janv. 1936).
- D'ELNITZ, SAURIN, RAIBAUDI et DANIEL. — Un nouveau cas autocht. de K.-A. de l'adulte. (*Progrès Méd.* 11 mars 1939).
- D'ELNITZ. — Le traitement d'attaque du K.-A. (*Progrès Méd.* 11 mars 1939).
- PIÉRI. — Deux K.-A. de l'adulte à évolut. chronique. (*Mars.-Méd.* 15 oct. 1935).
- PRÉTET. — Le K.-A. Médit. (*Concours Méd.* 15 déc. 1935).
- REICH. — Valeur diagn. de la ponction de la moelle osseuse en hématologie clinique. (*The American Journ. of the Méd. Sciences*, p. 189, n° 4, Avril 1935).
- SARDOU. — Traitement du K.-A. Médit. (*Provence Méd.* 15 juill. 36).

## SERMENT

*En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'ins'truction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*









